

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.05.008

心宁片对糖尿病合并心肌缺血再灌注损伤的保护作用和机制研究*

史志辉¹ 刘 洋² 肖会敏³ 何 悦³ 刘海月¹ 杨 旭³ 唐志书² 王四旺^{3Δ}

(1 陕西君碧莎制药有限公司 陕西 咸阳 712000; 2 陕西中医药大学 陕西 咸阳 712046;

3 第四军医大学药学院新药研发中心 陕西 西安 710032)

摘要 目的:研究心宁片对糖尿病合并心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其作用机制。**方法:**腹腔注射 STZ 加高脂高糖饲料喂养诱导二型糖尿病小鼠模型,随机分为假手术组、模型组及心宁片高、中、低剂量组(心宁片 10、20 和 30 mg·kg⁻¹),每组 10 只。在此基础上,制作心肌缺血再灌注模型。测定小鼠体内血糖和血脂水平,测定缺血再灌注后心肌酶(LDH 和 CK-MB)、心梗面积以及 AMPK 磷酸化水平。**结果:**心宁片能够有效的控制糖尿病小鼠体内血糖和血脂水平,减轻胰岛素抵抗情况。心宁片能够减轻缺血再灌注引起的心肌梗死,降低 LDH 和 CK-MB 水平,减少 MDA 水平。同时,还发现心宁片能够促进 AMPK 蛋白磷酸化。采用 AMPK 特异性抑制剂 Compound C 抑制 AMPK 后,LDH 水平显著升高,心宁片的心肌保护作用减弱。**结论:**心宁片能够保护糖尿病合并缺血再灌注损伤,其机制可能是通过 AMPK 信号通路。

关键词:心宁片;糖尿病;心肌缺血再灌注;AMPK

中图分类号:R-33;R587.2;R541.4;R285.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)05-835-04

Protective Effects and Possible Mechanism of Xinning Pill on Myocardial Ischemia Reperfusion Injury in Diabetes Mouse Model*

SHI Zhi-hui¹, LIU Yang², XIAO Hui-min³, HE Yue³, LIU Hai-yue¹, YANG Xu³, TANG Zhi-shu², WANG Si-wang^{3Δ}

(1 Shaanxi jun bisazza pharmaceutical co., LTD, Xianyang, Shaanxi, 712000, China; 2 Shaanxi university of traditional Chinese medicine, Xianyang, Shaanxi, 712046, China; 3 The Fourth Military Medical University, College of Pharmacy, New drug research and development center, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To study the protective effects and possible mechanism of Xinning Pill on myocardial ischemia reperfusion injury in diabetes mouse. **Methods:** Intraperitoneal injected STZ accompany with high fat and high sugar diet was used to induce type 2 diabetes mouse model. The mice were randomly divided into sham group, model group and Xinning Pill group (10, 20 and 30 mg·kg⁻¹), and 10 mice in every group. On this basis, the myocardium ischemia and reperfusion model was developed. Fasting blood glucose and blood fats were measured. The LDH and CK-MB levels, infarct area, and phosphorylation levels were tested after myocardium ischemia and reperfusion. **Results:** Xinning Pill could inhibit the levels of blood glucose and blood lipids, alleviate insulin resistance. Xinning Pill also could alleviate infarct area, decrease the levels of LDH, CK-MB and MDA which rose by myocardium ischemia and reperfusion. We also found that Xinning Pill induced the phosphorylation levels of AMPK. The protective effect of Xinning Pill was abolished by AMPK inhibitor (Compound C). **Conclusions:** Xinning Pill can protect myocardial ischemia reperfusion injury in diabetes mouse model, and the possible mechanism might be through AMPK pathway.

Key words: Xinning Pill; Diabetes; Myocardial ischemia reperfusion injury; AMPK

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R587.2; R541.4; R285.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)05-835-04

前言

糖尿病的发病率在全球范围内急速上升,尤其是 2 型糖尿病患者以每年近千万的速度递增^[1]。调查显示,全国范围内患有糖尿病的人口已超过 9240 万,约占成年人口的 9.7%,另外有患糖尿病风险约 1.48 亿人口(15.5%)^[2],中国已成为全球糖尿病患者最多的国家。糖尿病除本身对身体造成很大的伤害,还常并发心、脑、肾等多重要脏器损伤,其中高龄糖尿病患者的主要死亡原因之一是伴发的心血管疾病^[3-6]。调查表明,在糖尿病

患者并发心血管疾病的致死率 3-5 倍于非糖尿病患者^[7],其中缺血性心脏病在糖尿病人群的发病率是非糖尿病人群的 2 倍^[8]。所以在治疗糖尿病同时能够改善心血管系统,将极大的改善糖尿病患者的生活质量^[9,10]。心宁片(君碧莎)是由三七、红花、降香、丹参、槐花、川芎、赤芍等中药提取、加工而成,临床用于理气止痛,活血化瘀;用于气滞血瘀所致胸痹;冠心病心绞痛等心血管疾病,其能够显著减轻心肌缺血后症状,改善心血管疾病患者生活质量。为了更深入的了解心宁片的药理药效,探究是否对糖尿病合并心肌缺血具有同等的保护作用,本文拟在糖

* 基金项目:陕西省科技厅统筹创新工程计划项目(2016KTZDSF01-03-03)

作者简介:史志辉(1954-),硕士,高级工程师,主要研究方向:中药药理学, E-mail: shizhihui2016@163.com

Δ 通讯作者:王四旺(1958-),博士生导师,教授,主要研究方向:中药药理学, E-mail: wangsiw@fmmu.edu.cn, 电话:(029)84772165

(收稿日期:2016-10-09 接受日期:2016-10-30)

尿病小鼠上制作心肌缺血再灌注模型。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 清洁级 C57BL/6 小鼠 70 只购自第四军医大学动物实验中心提供。在清洁级动物房喂养,给予充足的食物和水,室温 22~25℃,湿度 50%~70%。

1.1.2 实验试剂与药物 心宁片由陕西君碧莎制药有限公司生产提供;链脲佐菌素(STZ)由美国 Sigma 公司提供;血糖检测试纸条由美国 Lifescan 公司提供;肌酸激酶同工酶(CK-MB),乳酸脱氢酶(LDH),丙二醛(MDA)测定试剂盒由南京建成生物科技有限公司生产提供;兔抗小鼠 AMPK 和 β -actin 抗体由 Cell Signaling Technology(CST)提供;羊抗兔二抗购自武汉博士德生物工程有限公司;Western Blot 配制试剂盒购自北京鼎国昌盛生物技术有限公司;ECL 化学发光试剂盒购自 Roche 公司,其他试剂由 Sigma 公司提供。

1.2 实验方法

1.2.1 糖尿病小鼠模型制备 小鼠在实验室适应性喂养一周后,禁食 12 h,然后腹腔注射 STZ(45 mg·kg⁻¹)诱导胰岛损伤。隔天测定小鼠空腹血糖浓度,筛选血糖浓度大于 6.8 mmol·L⁻¹ 的小鼠。然后给予高脂高糖饲料喂养 4 周,正常对照组每组 10 只,给予正常饲料喂养,每天记录小鼠体重和进食情况。

1.2.2 糖尿病合并心肌缺血再灌注模型制备 在 2 型糖尿病成模后,按随机数字表法分为假手术组、模型组、心宁片高剂量组(30 mg·kg⁻¹)、中剂量组(20 mg·kg⁻¹)、低剂量组(10 mg·kg⁻¹)、心宁片高剂量组(30 mg·kg⁻¹)加 Compound C(25 mg·kg⁻¹)组,每组 10 只动物,灌胃给药 14 天后,制作心肌缺血再灌注模型。腹腔注射戊巴比妥钠麻醉小鼠,麻醉平稳后,固定四肢及头部。气管插管连接动物实验呼吸机。连接小动物心电图监测仪,时刻监测小鼠 II 导联心电图。随后,切开胸腔,暴露小鼠心脏,在冠状动脉左前降支用手术线结扎以阻断其血流,40 min 后剪断结扎线,并给予再灌注 2 h。心电图上 S-T 段下降 50%以上为缺血再灌注造模成功^[1]。假手术组开胸后只在相同位置穿手术线,不进行冠状动脉左前降支结扎。

1.2.3 观测指标 心肌缺血再灌注结束后,各组取 5 只动物立即处死,收集血液,测定 LDH 和 CK-MB 水平。4℃生理盐水冲洗心脏,用匀浆机制成心肌组织生理盐水匀浆,MDA 含量按试剂盒说明书测定。另取 5 只小鼠,经股静脉推注伊文思蓝 0.5 mL,待大鼠巩膜蓝染后迅速取出心脏,按照文献^[9]方法计算心肌梗死面积。

1.2.4 Western blot 法检测 AMPK 表达 具体步骤如下:组织裂解缓冲液由 0.1 mol/L Tris-HCl (pH 7.4),EDTA 1 mmol/L,1%Triton X100,0.3 μ mol/L Aprotinin,1 mmol/L PMSF 组成。采用组织蛋白提取液提取左心室组织总蛋白,离心后收集上清液,并在 BCA 法蛋白定量后,于 -70℃保存备用。蛋白定量后进行 SDS-PAGE 电泳并转膜。蛋白转膜结束后,以 5%脱脂奶粉 TBS 配制液封闭后,膜置于含兔抗鼠 AMPK 一抗(1:500 稀释)中,4℃孵育过夜。TBST 缓冲液洗膜 3 遍后,在羊抗兔二抗(1:5000 稀释)中孵育 1 h。采用 ECL 试剂盒显影、拍照。以 β -actin 作内参照物。目的条带积分光密度值和上样内参积分光密度值用 Quantity One software (Bio-Rad Laboratories, USA)测定后,进行比较得出相对光密度值。

1.3 数据处理

用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示各组得到的数据,统计分析实验数据采用 SPSS 18.0 统计软件。比较多组间差异采用单因素方差分析法,比较两组间差异用 LSD-t 检验法,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心宁片改善糖尿病血糖和血脂水平

与正常组小鼠相比,糖尿病组小鼠体内血糖、胰岛素水平明显升高,胰岛素抵抗指数也明显增加(P<0.01)。与正常组比较,甘油三酯(Triglyceride, TG)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白(Low-density lipoprotein, LDL)水平也明显增加,血脂代谢紊乱(P<0.01)。经过心宁片预处理后,血糖和血脂水平与模型组比较,明显降低,并呈浓度依赖性(P<0.01)。见表 1 和表 2。

表 1 心宁片对空腹血糖和胰岛素水平的影响

Table 1 Effect of Xinning Pill on the levels of fasting blood glucose and fasting blood insulin

Groups	Fasting blood glucose (mmol/L)	Fasting blood insulin (ng/mL)	HOMA-IR
Control	6.28 $\pm$ 1.22	0.64 $\pm$ 0.12	5.92 $\pm$ 0.99
Diabetes group	22.89 $\pm$ 1.82 ^{###}	2.49 $\pm$ 0.17 ^{###}	36.46 $\pm$ 1.54 ^{###}
Xinning Pill (10 mg·kg ⁻¹)	19.38 $\pm$ 1.13 [*]	1.87 $\pm$ 0.19 ^{**}	21.29 $\pm$ 1.89 ^{**}
Xinning Pill (20 mg·kg ⁻¹)	16.27 $\pm$ 1.35 ^{***}	1.67 $\pm$ 0.26 ^{**&}	16.37 $\pm$ 1.78 ^{***&}
Xinning Pill (30 mg·kg ⁻¹)	9.47 $\pm$ 1.46 ^{***Δ}	1.21 $\pm$ 0.23 ^{***Δ}	8.94 $\pm$ 1.78 ^{***Δ}

Note: ^{###}P<0.01, compared with the control group; ^{*}P<0.05, ^{**}P<0.01, compared with the diabetes group; [&]P<0.05, ^{***}P<0.01, compared with the Xinning Pill (10 mg·kg⁻¹); ^{Δ} P<0.01, compared with the Xinning Pill (20 mg·kg⁻¹).

2.2 心宁片改善糖尿病合并心肌缺血再灌注损伤

与假手术组比较,缺血再灌注使糖尿病小鼠心肌梗死面积增加,心肌酶(LDH 和 CK-MB)含量明显升高(P<0.01)。心宁片不同剂量组均能够有效的减少心肌梗死面积,降低 LDH 和 CK-MB 含量,呈现剂量依赖关系。MDA 是脂肪酸过度氧化的

标志^[9]。在本实验中,模型组小鼠心肌内 MDA 含量明显升高,说明缺血再灌注引起脂肪酸氧化,引起氧化应激。心宁片预处理小鼠心肌内 MDA 被剂量依赖性的抑制,说明心宁片具有心肌保护作用(见图 1)。

表 2 心宁片对血脂水平的影响

Table 2 Effect of Xinning Pill on the levels of blood lipids

Groups	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL (mmol/L)
Control	0.18± 0.08	0.97± 0.29	0.38± 0.17
Diabetes	1.39± 0.38 ^{###}	3.75± 0.41 ^{###}	1.43± 0.31 ^{###}
Xinning Pill (10 mg·kg ⁻¹)	1.12± 0.26	3.07± 0.29*	1.07± 0.37*
Xinning Pill (20 mg·kg ⁻¹)	0.83± 0.33 ^{##}	2.65± 0.33 ^{##}	0.82± 0.34 ^{##}
Xinning Pill (30 mg·kg ⁻¹)	0.77± 0.29 ^{##}	1.82± 0.27 ^{##}	0.62± 0.25 ^{##}

Note: TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol; LDL: Low-density lipoprotein. ^{###}P<0.01, Compared with the control group; *P<0.05, **P<0.01, compared with the diabetes group; ^{##}P<0.05, ^{##}P<0.01, compared with the Xinning Pill (10 mg·kg⁻¹); ^ΔP<0.05, ^{ΔΔ}P<0.01, compared with the Xinning Pill (20 mg·kg⁻¹).

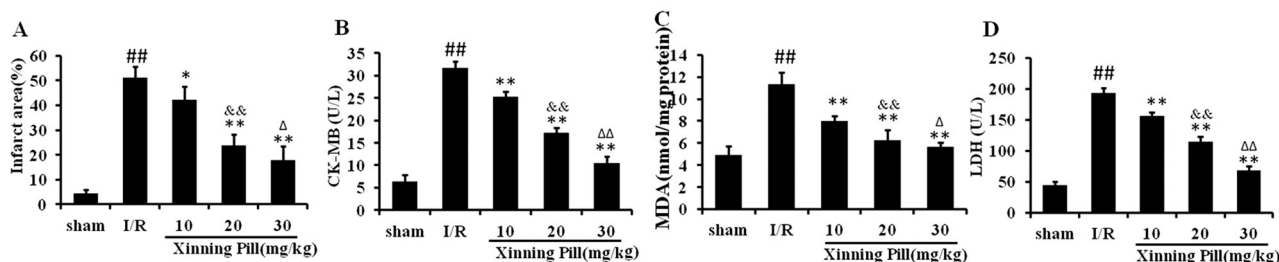


图 1 心宁片减轻糖尿病合并心肌梗死再灌注损伤

Fig.1 Xinning Pill protected myocardial ischemia reperfusion injury in diabetic mice

Note: A. Myocardial infarct area. B. CK-MB levels in heart. C. MDA levels in heart. D. LDH levels in heart. ^{###}P<0.01 vs sham, *P<0.05, **P<0.01 vs I/R, ^{##}P<0.01 vs Xinning Pill (10 mg·kg⁻¹), ^ΔP<0.05, ^{ΔΔ}P<0.01 vs Xinning Pill (20 mg·kg⁻¹).

2.3 心宁片通过 AMPK 通路发挥心肌保护作用

与假手术组比较,糖尿病小鼠心肌梗死再灌注后心肌内 AMPK 磷酸化水平被明显抑制(P<0.01)。与模型组比较,心宁片治疗组内 AMPK 磷酸化水平明显升高,且呈剂量依赖关系。

为了进一步验证 AMPK 的作用,采用 Compound C 抑制 AMPK,心宁片抑制 LDH 能力被取消,与心宁片治疗组有统计学差异(P<0.01),表明保护作用减弱。

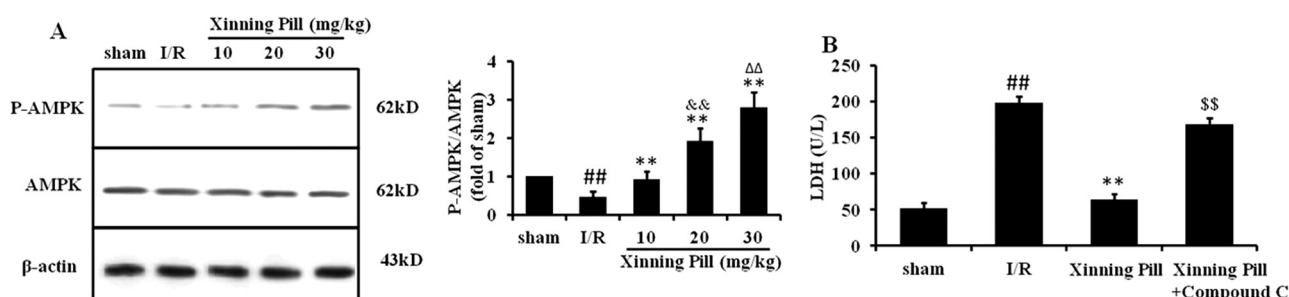


图 2 心宁片通过 AMPK 发挥心肌保护作用

Fig.2 Xinning Pill protected heart through AMPK pathway

Note: A. Effect of Xinning Pill on AMPK phosphorylation. B. AMPK was inhibited by Compound C, and LDH was tested. ^{###}P<0.01 vs sham, **P<0.01 vs I/R, ^{##}P<0.01 vs Xinning Pill (10 mg·kg⁻¹), ^{ΔΔ}P<0.01 vs Xinning Pill (20 mg·kg⁻¹). ^{§§}P<0.01, vs Xinning Pill group.

3 讨论

随着生活方式的改变,患糖尿病人群越来越多,而且呈现一定的小龄化趋势。调查显示,超过 75 % 的糖尿病患者死于心脑血管并发症,因此糖尿病诱发或者伴发的心脑血管疾病已成为糖尿病患者的主要致死因素^[12-14]。国外大数据调查发现,在糖尿病的主要死亡原因中,约 54.5 % 为冠心病,11.3 % 为脑血管疾病,7 % 为肾病^[15,16]。冠心病尤其是缺血性冠心病已成为糖尿病患者的第一致死因素。虽然血管再通手术以及血管紧张素转换酶抑制剂、他汀类等药物的广泛应用,在一定程度上改善了其心功能,减少了糖尿病合并冠心病的死亡率,但是目前临床

仍缺乏能够直接保护糖尿病心肌的特效药物及方法。在传统中草药和方剂中寻找有效治疗药物成为广大药学工作者的重要手段。心宁片在临床应用数十年,对冠心病有很好的疗效,但对糖尿病合并心肌梗死再灌注损伤的作用还未见报道。

本实验采用小剂量腹腔注射 STZ 联合高糖高脂饮食喂养形成 2 型糖尿病小鼠模型,成模后,给予不同浓度的心宁片。我们发现,心宁片可以降低 2 型糖尿病小鼠体内血糖、血脂和血清胰岛素水平,改善糖尿病小鼠脂代谢情况。结果表明,心宁片可以有效的改善 2 型糖尿病的胰岛素抵抗现象。

在明确了心宁片对糖尿病小鼠具有降低血糖和血脂作用之后,进一步在糖尿病小鼠上制作心肌梗死再灌注模型,研究

心宁片对糖尿病心肌病的治疗作用。通过 TTC 染色,检测心宁片对心肌梗死面积的影响。结果发现,心宁片可以有效的减小心肌梗死面积。LDH 和 CK-MB 是临床常用检测心肌损伤指标,其水平升高说明心肌细胞受损。本实验通过检测这两个指标判断心宁片对心肌缺血再灌注损伤的治疗能力。结果发现,心宁片治疗组 LDH 和 CK-MB 水平显著低于模型组。MDA 是生物膜不饱和脂肪酸与自由基相互作用下生成的过氧化产物,其含量可以反映机体内脂质过氧化反应的程度^[9]。在本实验中,模型组小鼠心肌组织内 MDA 水平明显增高,说明缺血再灌注引起脂质过氧化。心宁片治疗组 MDA 水平则显著降低,说明心宁片可以改善缺血再灌注引起的脂质过氧化状态。这一系列结果表明,心宁片可以有效的减轻糖尿病合并缺血再灌注引起的心肌损伤。

单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMPK)广泛存在于真核细胞生物中,是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶。AMPK 不仅能够调控全身能量平衡,也能调节血糖和血脂稳定和代谢^[17-19]。此外,研究发现,AMPK 还可以通过调节抑制凋亡、抗氧化应激、内质网应激、调节自噬、抗炎等心脏应对各种应激原的防御因子,减轻心肌缺血-再灌注损伤^[20,21]。在本研究中,缺血再灌注使 AMPK 磷酸化水平明显下降,表明缺血再灌注使激酶活化受到一定的阻滞。心宁片预处理组小鼠心肌内 AMPK 磷酸化水平明显增加,表明心宁片可以促进 AMPK 磷酸化,从而调节心肌内防御因子的表达,发挥心肌保护作用。为了进一步研究 AMPK 在心宁片作用中的作用,采用 AMPK 特异性抑制剂阻断 AMPK,结果发现,阻断 AMPK 后,心宁片的保护作用减弱。这一系列结果表明,心宁片通过 AMPK 信号通路发挥心肌缺血再灌注损伤保护作用。

综上所述,心宁片对糖尿病小鼠体内血糖和血脂具有一定的调节作用,而且对糖尿病伴发的心肌缺血再灌注损伤具有保护作用,其保护作用可能是通过调节 AMPK 信号通路。

参考文献(References)

- [1] Sawada SS, Lee IM, Naito H, et al. Long-Term Trends in Cardiorespiratory Fitness and the Incidence of Type 2 Diabetes[J]. Diabetes Care, 2010, 33(6): 1353-1357
- [2] Lefebvre P, Pierson A. The Global Challenge of Diabetes [J]. World Hosp Health Serv, 2004, 40(3): 37-40, 42
- [3] Shestakova MV. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: Possibilities of prediction, early diagnosis, and nephroprotection in the 21st century[J]. Ter Arkh, 2016, 88(6): 84-88
- [4] Yuan H, Zhang X, Zheng W, et al. Minocycline Attenuates Kidney Injury in a Rat Model of Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy [J]. Biol Pharm Bull, 2016, 39(8): 1231-1237
- [5] Guo F, Jiang T, Song W, et al. Electroacupuncture attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury in diabetic mice through adiponectin receptor 1-mediated phosphorylation of GSK-3 β [J]. Mol Neurobiol, 2015, 51(2): 685-695
- [6] Duan JL, Yin Y, Cui J, et al. Chikusetsu Saponin IVa Ameliorates Cerebral Ischemia Reperfusion Injury in Diabetic Mice via Adiponectin-Mediated AMPK/GSK-3 β Pathway In Vivo and In Vitro [J].

- Mol Neurobiol, 2016, 53(1): 728-743
- [7] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of Diabetes Among Men and Women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101
- [8] Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, Other Risk Factors, and 12-Yr Cardiovascular Mortality for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial [J]. Diabetes Care, 1993, 16(2): 434-444
- [9] Francis GS. Diabetic cardiomyopathy: fact or fiction?[J]. Heart, 2001, 85: 247-248
- [10] Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update[J]. Hypertension, 2001, 37: 1053-1059
- [11] Duan JL, Yin Y, Wei G, Cui J, et al. Chikusetsu saponin IVa confers cardioprotection via SIRT1/ERK1/2 and Homer1a pathway [J]. Sci Rep, 2015, 5: 18123
- [12] Balakumar P, Sharma NK. Healing the Diabetic Heart: Does Myocardial Preconditioning Work?[J]. Cell Signal, 2012, 24(1): 53-59
- [13] Paulson DJ. The diabetic heart is more sensitive to ischemic injury[J]. Cardiovasc Res, 1997, 34(1): 104-112
- [14] 蔡晶晶, 燕翼, 杨莉, 等. 小鼠心肌缺血再灌注模型制备及其超声分子成像研究[J]. 中国超声医学杂志, 2010, 26(7): 581-585
- Cai Jing-jing, Yan Yi, Yang Li, et al. Establishment of mouse model with myocardial ischemia-reperfusion and its ultrasound molecular imaging with microbubbles targeted to endothelial P-selectin[J]. Chinese J Ultrasound Med, 2010, 26(7): 581-585
- [15] Whittington HJ, Babu GG, Mocanu MM, et al. The Diabetic Heart: Too Sweet for its Own Good? [J]. Cardiol Res Pract, 2012, 2012: 845698
- [16] Gao F, Yue TL, Shi DW, et al. P38 MAPK inhibition reduces myocardial reperfusion injury via inhibition of endothelial adhesion molecule expression and blockade of PMN accumulation [J]. Cardiovasc Res, 2002, 53(2): 414
- [17] Wong MD, Shapiro MF, Boscardin WJ, et al. Contribution of Major Diseases to Disparities in Mortality[J]. N Engl J Med, 2002, 347(20): 1585-1592
- [18] Wang Y, Huang Y, Lam KS, et al. Berberine prevents hyperglycemia-induced endothelial injury and enhances vasodilatation via adenosine monophosphate-activated protein kinase and endothelial nitric oxide synthase[J]. Cardiovasc Res, 2009, 82(3): 484-492
- [19] Ma H, Wang J, Thomas DP, et al. Impaired macrophage migration inhibitory factor-amp-activated protein kinase activation and ischemic recovery in the senescent heart[J]. Circulation, 2010, 122(3): 282-292
- [20] 蔡怀秋, 张改改, 尹新华. AMPK 与心肌缺血一再灌注损伤 [J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(1): 12-15
- Cai Huai-qiu, Zhang Gai-gai, Yin Xin-hua. AMPK and Myocardial ischemia reperfusion injury[J]. Int J Cardiovasc Dis, 2013, 40(1): 12-15
- [21] 李爱琴, 陆环, 徐文静, 等. 氧化应激与 2 型糖尿病的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(12): 2371-2372
- Li Ai-qin, Lu Huan, Xu Wen-jing, et al. The research development of oxidative stress and T2DM[J]. Progress in modern biomedicine, 2010, 10(12): 2371-2372